

p. 21

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 2002-332228

(43)Date of publication of application : 22.11.2002

(51)Int.Cl. A61K 9/70

(21)Application number : 2001-140951

(71)Applicant : YUUTOKU YAKUHI KOGYO KK

(22)Date of filing : 11.05.2001

(72)Inventor : MIURA SUSUMU  
KAKO TOSHIHIRO  
TOMINAGA KENJI

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION CATAPLASM AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a percutaneous absorption cataplasm having a higher percutaneous absorption of medicine and an excellent release control.**SOLUTION:** This percutaneous absorption cataplasm is characterized in that in a percutaneous absorption cataplasm provided with a an adhesive layer and a release sheet for protecting the adhesive layer on one side of a substrate, a medicine in the adhesive layer is localized. This method for producing the percutaneous absorption cataplasm is provided.

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

**CLAIMS**

[Claim(s)]

[Claim 1]Percutaneous absorption patches characterized by coming to carry out localization of the drug in said adhesive layer in percutaneous absorption patches by which an exfoliation sheet which protects an adhesive layer and the layer concerned was provided in one side of a base material.

[Claim 2]The percutaneous absorption patches according to claim 1 which carry out localization of the drug to the exfoliation sheet side of an adhesive layer.

[Claim 3]The 1st clause of a claim or percutaneous absorption patches given in the 2nd clause which an adhesive layer is [ patches ] a monolayer and makes a drug localize using a drug in an adhesive layer becoming uneven according to a difference of a physical property with other ingredients.

[Claim 4]The 1st clause of a claim or percutaneous absorption patches given in the 2nd clause which makes a drug localize using an adhesive layer being laminated and loadings of a drug in each laminated adhesive layer differing.

[Claim 5]Percutaneous absorption patches of the 1st clause of a claim thru/or the 4th clause which made penetration enhancer blend into an adhesive layer given [ which ] in a clause.

[Claim 6]Percutaneous absorption patches given in the 5th clause of a claim to which localization of the penetration enhancer of an adhesive layer is carried out.

[Claim 7]Percutaneous absorption patches of the 1st clause of a claim thru/or the 6th clause whose drug is a particle with a mean particle diameter of 1 micrometers or more given [ which ] in a clause.

[Claim 8]Percutaneous absorption patches of the 1st clause of a claim thru/or the 7th clause with which a drug combines Pharmaceutical Compounds Sub-Division and organic amine given [ which ] in a clause.

[Claim 9]Percutaneous absorption patches given in the 8th clause of a claim given Pharmaceutical Compounds Sub-Division is methotrexate, leucovorins, or those derivatives.

[Claim 10]Percutaneous absorption patches given in the 8th clause of a claim given organic amine is alkanolamine or alkylamine.

[Claim 11]Percutaneous absorption patches given in the 10th clause of a claim chosen from a group which alkanolamine becomes from monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, and diisopropanolamine.

[Claim 12]Percutaneous absorption patches given in the 10th clause of a claim chosen from a group which alkylamine becomes from ethylamine, diethylamine, and triethylamine.

[Claim 13]Absorption enhancers Glycols, oil and fat, a urea derivative, polar solvents, a dicarboxylic acid system plasticizer, Crotamiton, salicylic acid, amino acid, nicotinic acid benzyl ester, Lauryl acid sodium, myristic acid isopropyl, lauryl acid ethyl, The 5th clause of a claim or percutaneous absorption patches given in the 6th clause which is one sort of what was chosen from diisopropanolamine, glycerol ester, 1-dodecyl-azacyclo pentan-2-one, l-menthol, and mentha oil, or two sorts or more.

[Claim 14]A manufacturing method of percutaneous absorption patches to which localization of the drug in an adhesive layer spreading mixed liquor containing a drug and an adhesive layer

constituent which were distributed by solvent on an exfoliation sheet or a base material, moving a drug simultaneously with desiccation of a binder, and pasting a base material or an exfoliation sheet together subsequently is carried out.

[Claim 15]A manufacturing method of percutaneous absorption patches to which localization of the drug in an adhesive layer spreading a pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug in a base material, and laminating a pressure sensitive adhesive composition which contained a drug on it, and also pasting an exfoliation sheet together is carried out.

[Claim 16]A manufacturing method of percutaneous absorption patches to which localization of the drug in an adhesive layer spreading a pressure sensitive adhesive composition having contained a drug on an exfoliation sheet, and spreading a pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug on it further, and also pasting a base material together is carried out.

[Claim 17]A manufacturing method of percutaneous absorption patches to which localization of the drug in an adhesive layer pasting together a base material which spread a pressure sensitive adhesive composition having contained a drug, and spread a pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug in this beforehand on an exfoliation sheet is carried out.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

**DETAILED DESCRIPTION**

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]The technical field carried out in this invention]. This invention relates to the percutaneous absorption patches to which localization of the drug in the inside of an adhesive layer is carried out, and, more particularly, is an adhesive layer.

By carrying out localization for the reason, the percutaneous absorption patches which blended the conventional drug uniformly are \*\*\*\*\* about the emission characteristic of a different drug.

[0002]

[Description of the Prior Art]An oral agent, injections or liquids and solutions, an ointment, and an endermic application agent like patches exist in the pharmaceutical preparation for a therapy from before. However, when passing liver before reaching into blood, a liver first-pass effect, i.e., a drug, besides decomposition by an alimentary canal, the problem that it is not avoided that many of drugs will be consumed there hangs around an oral agent. What does side effects to an alimentary canal by internal use depending on a drug exists.

[0003]On the other hand, although injections can avoid the problem of decomposition by an alimentary canal, and consumption by liver and the high concentration of drug in the inside of blood is possible for them, there is a problem that only a pain and medical institutions, such as a hospital, can receive administration for a patient.

[0004]On the other hand, in an oral agent, the endermic application agent which can make possible drug absorption to the inside of blood can avoid the liver first-pass effect which is not avoided, and it becomes possible to avoid side effects, such as a digestive organ obstacle, further. Since administration is also very as easy as spreading thru/or pasting, convenience is also high.

[0005]In addition to it, there are some advantages in patches among endermic application agents. For example, it becomes it is possible to maintain fixed drug levels in the blood over a long period of time by controlling the percutaneous absorption of a drug, and possible to prevent the side effects which happen by rapid absorption of a short time of a drug like internal use. Even when an obstacle occurs, it is the point that there is no fear of that it is possible to stop supply of a drug promptly, and an administration failure and duplication administration, by removing pharmaceutical preparation.

[0006]However, it has various chemical structure with a natural thing, things are [ all ] well compatible in the base of percutaneous absorption patches, and a drug does not show a good emission characteristic. Then, although penetration enhancer is added into the base of percutaneous absorption patches and means, such as improving an emission characteristic, are taken, penetration enhancer suitable for all the drugs does not exist, and the drug that combination to percutaneous absorption patches is difficult also exists.

[0007]For example, since the methotrexate known as an anticancer drug or an antirheumatic had a large molecular weight and polarity was high, it was inferior to compatibility to the base of the usual endermic application agent, and the discharge nature from a base was bad and there was difficulty in percutaneous absorption type pharmaceutical preparation-ization.

[0008]As a method of raising the percutaneous absorption of this methotrexate, this invention persons developed the endermic application agent which improved the percutaneous absorption of methotrexate by blending organic amine with the base of an endermic application agent with methotrexate (JP,2000-16938,A). However, although surely the endermic application agent concerned showed the high percutaneous absorption of methotrexate, there is dispersion in the percutaneous absorption facilitatory effect, and it was hard to be referred to as that the greatest effect is acquired.

[0009]

[Problem to be solved by the invention]Therefore, it is the problem of this invention to find out the technology for demonstrating the percutaneous absorption of a drug to the maximum extent.

[0010]

[Means for solving problem]The result of having inquired so that this invention persons may explore the cause by which the percutaneous absorption facilitatory effect in the percutaneous absorption patches containing this is not fully acquired about methotrexate, Methotrexate and organic amine formed the polar high complex, and said complex did not fully dissolve them with the solution of the base in manufacture of the patches in the rubber-pressure-sensitive-adhesive base using a solvent method, but since it was the high specific gravity of a complex, it knew becoming uneven in a base. And the mechanism with the increasing drug release nature of methotrexate, When the base constituent containing the above-mentioned drug complex is spread on an exfoliation sheet, As a result of the methotrexate complex in the constituent concerned carrying out localization to the exfoliation sheet side of a base (plaster body) eventually, when pharmaceutical preparation was stuck, the methotrexate complex concentration of the pasting side became high, and it found out that it was that high discharge nature is obtained.

[0011]And further, when using this mechanism, it was realized that that discharge nature could be controlled not only about methotrexate but about other drugs. That is, about the drug with low percutaneous absorption, by making a drug localize to the exfoliation sheet side (namely, the skin pasting side), it found out that high discharge nature could be obtained effectively, and this invention was completed.

[0012]That is, in the percutaneous absorption patches by which the exfoliation sheet which protects an adhesive layer and the layer concerned was provided in one side of the base material, this invention is percutaneous absorption patches characterized by coming to carry out localization of the drug in said adhesive layer.

[0013]This invention spreads the mixed liquor containing the drug and adhesive layer constituent which were distributed by the solvent on an exfoliation sheet or a base material, It is a manufacturing method of the percutaneous absorption patches to which localization of the drug in the adhesive layer moving a drug simultaneously with desiccation of a binder and pasting a base material or an exfoliation sheet together subsequently is carried out.

[0014]This invention is a manufacturing method of the percutaneous absorption patches to which localization of the drug in the adhesive layer spreading the pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug in a base material, and laminating the pressure sensitive adhesive composition which contained the drug on it, and also pasting an exfoliation sheet together is carried out.

[0015]This invention is a manufacturing method of the percutaneous absorption patches to which localization of the drug in the adhesive layer spreading the pressure sensitive adhesive composition having contained the drug on an exfoliation sheet, and spreading the pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug on it further, and also pasting a base material together is carried out again.

[0016]This invention is a manufacturing method of the percutaneous absorption patches to which localization of the drug in the adhesive layer pasting together the base material which spread the pressure sensitive adhesive composition having contained the drug, and spread the pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug in this beforehand on an exfoliation sheet is carried out.

[0017]

[Mode for carrying out the invention]In this Description, "localization" means that a drug or

penetration enhancer does not exist in the thickness direction in an adhesive layer (plaster body layer) by uniform concentration. It contains, also when drugs etc. exist [ no ] in a part of adhesive layer and a drug etc. exist in other portions at all, or also when a drug etc. exist with the concentration change which followed the thickness direction by an adhesive layer.

[0018]Preparation of the percutaneous absorption patches of this invention can be performed by various methods, without limiting especially, if it is the method of localizing a drug in an adhesive layer. However, the method of making penetration enhancer localizing in a pressure sensitive adhesive composition as a typical method using those physical properties a drug and when required, and the method of making two or more adhesive layers which made the drug etc. contain uniformly laminate can be raised.

[0019]Namely, the former method spreads the mixed liquor containing the drug and adhesive layer constituent which were distributed with the solvent on an exfoliation sheet or a base material. Localization of the drug in an adhesive layer is carried out by making a drug move simultaneously with desiccation of a binder, and subsequently pasting a base material or an exfoliation sheet together. In this method, in order to make a drug move, the physical property of a drug is used, but as this character, compatibility, such as specific gravity, lipophilic property, or hydrophilic nature, etc. can be illustrated.

[0020]In a described method, the manufacturing method, conditions, etc. are limited for the mechanism of making a drug etc. localize according to the difference of the physical property of a drug etc. and other binder constituents. Namely, the binder constituent which blended a binder base, a drug, and other additives, After dissolving thru/or distributing solvents, such as toluene and hexane, and considering it as mixed liquor, Spread this on an exfoliation sheet (or base material), a drug is made to move and localize simultaneously with desiccation (a solvent is volatilized), and desirable percutaneous absorption patches are obtained by the solvent method for finally pasting a base material (or exfoliation sheet) together.

[0021]In this manufacturing method, in order that the rate of the agitating speed of mixed liquor or the solvent in mixed liquor may influence the above-mentioned localized state, it is required to control these conditions moderately and to raise localization.

[0022]The following three-way-type method is mentioned as the latter method.

[0023]\*\* How to manufacture the percutaneous absorption patches to which laminated the pressure sensitive adhesive composition which spread the pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug to the base material, and contained the drug in it on it, the exfoliation sheet was subsequently pasted together to, and localization of the drug in an adhesive layer is carried out.

[0024]\*\* How to manufacture the percutaneous absorption patches which spread the pressure sensitive adhesive composition having contained the drug, spread the pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug on it further, and subsequently pasted the base material together on the exfoliation sheet and to which localization of the drug in an adhesive layer is carried out.

[0025]\*\* How to manufacture the percutaneous absorption patches which prepared what spread the pressure sensitive adhesive composition having contained the drug, and pasted together this and the base material which spread the pressure sensitive adhesive composition which does not contain a drug beforehand on the exfoliation sheet and to which localization of the drug in an adhesive layer is carried out.

[0026]in the technology in which each describing [ above ] three-way-type method manufactures the conventional patches -- an adhesive layer -- much more -- lamination does not carry out but realizes the localized state of a drug.

[0027]Except laminating an adhesive layer, and it is established. [ the technology used in these methods ] [ each ] That is, it is mixed with other binder ingredients by the well-known method, and a drug and the penetration enhancer in the case of being required can obtain the adhesive layer in which these are contained. The adhesive layer which does not contain a drug can be similarly obtained by the well-known method. And the last patches that the drug in an adhesive layer, etc. localized are obtained by laminating these.

[0028]Therefore, both a solvent method and the hot melt method are employable as manufacture

by these laminations. The hot melt method is a method of spreading after carrying out heat melting of the adhesion base ingredient and mixing it uniformly, and obtaining pharmaceutical preparation.

[0029] Although the same thing of the binder base which serves as the main ingredients in each adhesive layer in manufacture of the percutaneous absorption binder of this invention by the above-mentioned lamination is preferred, it has a certain amount of compatibility, and a binder base which is different if it does not exfoliate can also be used for it.

[0030] Although a nonaqueous system binder base and a drainage system binder base can be used as a binder base used in the percutaneous absorption patches of this invention, it is desirable on the mechanism of localization to use a nonaqueous system binder base.

[0031] As an example of a desirable adhesion base, they are mentioned by a rubber system elastomer, acrylic pressure sensitive adhesive, etc., and as a concrete rubber system elastomer, Crude rubber, polyisoprene rubber, styrene butadiene rubber (SBR), styrene isoprene styrene block copolymer (SIS), Styrene butadiene styrene block copolymer (SBS), isobutylene isoprene rubber, polyisobutylene, etc. are mentioned, and styrene isoprene styrene block copolymer is mentioned preferably.

[0032] The above-mentioned rubber system elastomer can be made to be able to impregnate plasticizers, such as a liquid paraffin, etc., and a tackifier, a bulking agent, etc. can be mulled and prepared to this.

[0033] As a drug which can be used in the percutaneous absorption patches of this invention, it does not dissolve into a pressure sensitive adhesive composition, but if it is a solid state or the things which are liquid and exist, such as particles, there will be no restrictions in particular. Combination use of the kind of adhesion base can be positively carried out by choosing suitably about various drugs at the percutaneous absorption patches of this invention.

[0034] As an example of a concrete drug, 1 corticosteroid, for example, hydrocortisone, Prednisolone, a paramethazone, beclometasone propionate, the flumethasone, Betamethasone, betamethasone valerate, dexamethasone, triamcinolone, Two antiphlogistic sedative drugs, such as triamcinolone acetonide, fluocinolone, fluocinolone acetonide, fluocinolone acetonide acetate, and clobetasol propionate : for example, Indomethacin, ketoprofen, acetaminophen, mefenamic acid, Flufenamic acid, dichlofenac, dichlofenac sodium, The alclofenac, felbinac, oxyphenbutazone, phenylbutazon, 3 hypnotism sedative, such as ibuprofen, flurbiprofen, salicylic acid, a methyl salicylate, 1-menthol, camphor, sulindac, tolmetin sodium, naproxen, and fenbufen : for example, TEORITAJIN, four tranquilizer, for example, fluphenazines, such as phenobarbital, amobarbital, the cyclobarbital, triazolam, nitrazepam, flunitrazepam, lorazepam, and haloperidol, diazepam, fludiazepam, Five antihypertensives, such as flunitrazepam and chlorpromazine : for example, Clonidine, clonidine hydrochloride, pindolol, propranolol, propranolol hydrochloride, 6 pressure-lowering diuretics, such as BUFURA Norian, indenolol, NIBAJIPIN, nimodipine, ROFEJIKISHIN, nitrendipine, nipradilol, bucumolol, and nifedipine : for example, hydro-thiazide, the bendroflumethiazide, and cyclo benz aza -- seven antibiotic [ , such as ide ] : -- for example, Eight anesthetic, such as penicillin, a tetracycline, oxytetracycline, fradiomycin sulfate, an erythromycin, and chloramphenicol : for example, Nine antibacterial substances, such as lidocaine, dibucaine hydrochloride, benzocaine, bupivacaine, and ethyl aminobenzoate : for example, Ten antifungals, such as a benzalkonium chloride, nitrofurazone, nystatin, aceto sulfamine, and clotrimazole : for example, Vitamin E, 11 vitamin-tablet, for example, vitamin A, such as a pentamycin, amphotericin B, a pyrrole nit phosphorus, tolnaftate, and clotrimazole, a vitamin K, ergocalciferol, cholecalciferol, oct CHIASHIN, 13 coronary vasodilators, such as meprobamate, 12 anti-epilepsy agent, for example, nitrazepam, such as riboflavin tetrabutyrates, and clonazepam : for example, 14 antihistamines, such as nitroglycerine, nitroglycerol, isosorbide dinitrate, an erythritol TETORANAI rate, a proper chill nitrate, dipyridamole, and Morrissey Domin : for example, 15 antitussives, such as diphenhydramine hydrochloride, chlorpheniramine, and diphenylimidazole : for example, Dextromethorphan hydrobromide, dextromethorphan, terbutaline, 16 sex hormone, such as sulfuric acid TERUBUTASON, ephedrine, ephedrine hydrochloride, salbutamol sulfate, salbutamol, isoproterenol hydrochloride, isoproterenol, and sulfuric acid iso pre tele Norian : for example, 17 antidepressants, such as progesterone,

testosterone, estradiol, and allylestrenol : for example, 19 antiemetic drugs, such as 18 cerebral-circulation improving agent:, for example, Hydergine, such as doxepin, ergot alkaloid, and ifenprodil, antiulcer drug:, for example, metoclopramide, KUREBO pride, domperidone, ondansetron hydrochloride, scopolamine, A leucovorin, 20 and others:, for example, methotrexate, such as scopolamine hydrobromide, a fentanyl, nicotine, desmopressin, digoxin, 5-fluorouracil, 6 mercaptopurine, etc. can be mentioned.

[0035]Although the particle diameter in particular in the inside of this invention patches of these drugs is not restrained, it is preferred that it is a particle with a mean particle diameter of 1 micrometers or more at least.

[0036]What combined Pharmaceutical Compounds Sub-Division which is methotrexate, leucovorins, or those derivatives, and organic amine as a desirable thing among the above-mentioned drugs can be mentioned.

[0037]the loadings to the inside of the percutaneous absorption patches of the above-mentioned drug should be experimentally defined with a kind, quantity, etc. of penetration enhancer which are used simultaneously the concentration which takes effect all over blood or an organization, the drug effect made into the purpose, and the discharge time of a drug.

[0038]It is also possible to blend two or more sorts of drugs. For example, in the case of the percutaneous absorption patches manufactured by laminating, even if it blends two or more sorts with the same adhesive layer, it may blend with a different layer independently.

[0039]Penetration enhancer can be further added to the percutaneous absorption patches of this invention. Although this penetration enhancer in particular is not limited, as that example, For example, a diethylene glycol, propylene glycol, a polyethylene glycol, Glycols, for example, olive oil, such as a polypropylene glycol, squalene, Urea derivatives, such as oil and fat, for example, urea, such as lanolin, and allantoin, For example, a dimethyldecylsulfoxide, a methyloctylsulfoxide, Dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, Dimethyl lauryl amide, N-methyl pyrrolidone, a dodecylpyrrolidone, Polar solvents, such as isosorbitol and ethoxy isostearyl alcohol, For example, plasticizers, such as a diisopropyl horse mackerel peat, phthalic ester, and SEPASHIN acid diethyl, are mentioned, Crotonamiton, salicylic acid, amino acid, nicotinic acid benzyl ester, Lauryl sulfate Natow Lim, myristic acid isopropyl, lauryl acid ethyl, diisopropanolamine, glycerol ester, 1-dodecyl-azacyclo pentan-2-one, l-menthol, mentha oil, etc. can be mentioned.

[0040]Since percutaneous absorption improves further by adding such penetration enhancer, the quantity of the drug in patches can be reduced, or pasting area of pharmaceutical preparation can be made smaller, and it becomes possible to reduce the stimulative influence on the skin by the pasting itself.

[0041]Next, the case where methotrexate and organic amine are used as a drug is mentioned as an example, and it explains still more concretely about the percutaneous absorption patches of this invention.

[0042]In the rubber-pressure-sensitive-adhesive base using a solvent method, it does not fully dissolve with the solution of a base, but methotrexate and organic amine sediment in a base from spreading before desiccation for high specific gravity in order to form a polar high complex. Therefore, if spreading of the binder constituent containing a methotrexate complex is carried out on an exfoliation sheet, taking this point into consideration, the methotrexate complex in a binder constituent, When it becomes a form which carries out localization to the exfoliation sheet side of the base (plaster body) after desiccation and pharmaceutical preparation is stuck as a result, the methotrexate complex concentration of a pasting side becomes high, and high discharge nature will be obtained.

[0043]In this localization, the mean particle diameter of a methotrexate complex influences greatly. That is, the grade from which a drug fully localizes the mean particle diameter of a methotrexate complex, and good percutaneous absorption, drug effect, and adhesive power are obtained is good, and is 10-40 micrometers preferably 1-100 micrometers. In order to satisfy this condition, it is required to adjust agitating speed, the solids concentration in a solution, etc. moderately. For example, when agitating speed is too quick, the mean particle diameter of a methotrexate complex is small, and it becomes become high too much and insufficient localizing



a degree of dispersion. If too late, a problem will come out in the homogeneity of binder base ingredients other than a complex.

[0044]The quantity of methotrexate in the case of using the percutaneous absorption patches of this invention, using methotrexate and amine as a drug, When pharmaceutical preparation is applied to the skin, in order to absorb a drug without futility and to obtain good drug effect, the quantity from which high absorptivity is acquired is adopted, and it is usually the range of 0.1 – 10 mass %.

[0045]As organic amine used with methotrexate, Alkylamine, such as diethylamine and triethylamine, and monoethanolamine, Alkanolamines, such as diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, and tri-isopropanolamine, or ethylenediamine, chloride triethanolamine, etc. are mentioned.

[0046]

[Function]Unlike the percutaneous absorption patches which blended the conventional drug uniformly, the percutaneous absorption patches of this invention use the emission characteristic of the unique drug by carrying out localization of the drug in the inside of an adhesive layer.

[0047]That is, if a drug is made to localize to the releasing paper side (namely, the skin pasting side) even if it sees from the principle of diffusion of a drug, it cannot be overemphasized that that by which percutaneous absorption is carried out increases more than what was combined uniformly, and a higher effect can be expected. Therefore, if this is used, the utilization as patches will be attained also, for example about the drug of skin difficulty absorptivity.

[0048]

[Working example]Next, although an working example is given and this invention is explained still more concretely, this invention is not restrained at all by these working examples. That all it is with a part mean a weight section among an working example.

[0049]Fruit Percutaneous absorption patches were manufactured by the presentation below example of \*\* 1 methotrexate percutaneous absorption patches (1);, and the process.

[0050]

( Group \*\*)

Methotrexate 3.0 copies Diisopropanolamine 3.0 copies Styrene isoprene styrene block copolymer 25.0 copies (trade name caliph REXX KX401)

Polyisobutylene 4.0 copies Alicycle fellows saturated hydrocarbon resin 20.0 copies (trade name Al Cong P100)

Liquid paraffin 45.0 copies [0051] (Process) Diisopropanolamine was dissolved into ethanol, and methotrexate was added to this and it mixed to it. This mixed liquor and the toluene solution of styrene isoprene styrene block copolymer, polyisobutylene, alicycle fellows saturated hydrocarbon, and a liquid paraffin were mixed, and it stirred at speed of 50 rpm. Subsequently, it dried, after spreading on an exfoliation sheet, and the polyester base was pasted together to the plaster body side, and patches were manufactured. The mean particle diameter of the methotrexate complex contained in patches is about 20 micrometers, and was localized to the exfoliation sheet side in the adhesive layer.

[0052]Ratio Example [ of \*\* ] 1 comparison methotrexate percutaneous-absorption patches: By the same presentation as the working example 1, comparison methotrexate percutaneous absorption patches were obtained by the following processes.

[0053] (The \*\* method) Diisopropanolamine was dissolved into ethanol, and methotrexate was added to this and it mixed to it. This mixed liquor and the toluene solution of styrene isoprene styrene block copolymer, polyisobutylene, alicycle fellows saturated hydrocarbon, and a liquid paraffin were mixed, and it stirred at speed of 300 rpm. Subsequently, it dried, after spreading on an exfoliation sheet, and the VCM/PVC base material was pasted together to the plaster body side, and patches were manufactured. The mean particle diameter of the methotrexate complex contained in patches was about 5 micrometers, and the grade of localization in an adhesive layer was low.

[0054]Fruit Percutaneous absorption patches were obtained by the presentation below example of \*\* 2 methotrexate percutaneous absorption patches (2);, and the process.

[0055]

( Group \*\*)

Methotrexate 3.0 copies Diisopropanolamine 3.0 copies Styrene isoprene styrene block copolymer 35.0 copies (trade name caliph REXX KX401)

Polyisobutylene 7.0 copies Alicycle fellows saturated hydrocarbon resin 15.0 copies (trade name Al Cong P100)

Liquid paraffin 17.0 copies Myristic acid isopropyl 20.0 copies [0056] (The \*\* method)

Diisopropanolamine was dissolved into ethanol, and methotrexate was added to this and it mixed to it. This mixed liquor and the toluene solution of styrene isoprene styrene block copolymer, polyisobutylene, alicycle fellows saturated hydrocarbon, a liquid paraffin, and myristic acid isopropyl were mixed, and it stirred at speed of 50 rpm. Subsequently, it dried, after spreading on an exfoliation sheet, and the VCM/PVC base material was pasted together to the plaster body side, and patches were manufactured.

[0057]Fruit Percutaneous absorption patches were obtained by the presentation below example of \*\* 3 methotrexate percutaneous absorption patches (3);, and the process.

[0058]

( Group \*\*)

< \*\* It wears. Agent Layer A > Methotrexate 4.0 copies Diisopropanolamine 4.0 copies Styrene isoprene styrene block copolymer 40.0 copies (trade name Clayton D-KX401)

10.0 copies of tackifiers (rosin ester) (trade name KE-311)

Dibutylhydroxytoluene 0.5 copy Liquid paraffin 40.5 copies Crotamiton 1.0 copy < \*\* It wears.

Agent Layer B > acrylic resin system solvent type pressure sensitive adhesive 100.0 copies [0059] (The \*\* method) Diisopropanolamine was dissolved into ethanol, and methotrexate was added to this and it mixed to it. This mixed liquor and the toluene solution of styrene isoprene styrene block copolymer, rosin ester, dibutylhydroxytoluene, a liquid paraffin, and crotamiton were mixed, and it stirred at speed of 50 rpm. Subsequently, it was made to dry after spreading on an exfoliation sheet. A previous dry article and binder sides were pasted together for the VCM/PVC base material which, on the other hand, pasted together acrylic resin system solvent type pressure sensitive adhesive independently, and patches were manufactured.

[0060]Fruit Percutaneous absorption patches were obtained by the presentation below example of \*\* 4 methotrexate percutaneous absorption patches (4);, and the process.

[0061]

( Group \*\*)

< \*\* It wears. Agent Layer A > Methotrexate 4.0 copies Diisopropanolamine 4.0 copies Styrene isoprene styrene block copolymer 5.0 copies (trade name Clayton D-KX401)

44.5 copies of tackifiers (terpene resin system) (trade name KURIARON)

Liquid paraffin 32.0 copies Dibutylhydroxytoluene 0.5 copy Myristic acid isopropyl 10.0 copies

[0062]

< \*\* It wears. Agent Layer B > Styrene isoprene styrene block copolymer 5.0 copies (trade name Clayton D-KX401)

48.5 copies of tackifiers (terpene resin system) (trade name KURIARON)

Liquid paraffin 36.0-copy dibutylhydroxytoluene 0.5 copy Myristic acid isopropyl 10.0 copies [0063] (The \*\* method) Diisopropanolamine was dissolved into ethanol, and methotrexate was added to this and it mixed to it. This mixed liquor and the toluene solution of styrene isoprene styrene block copolymer, terpene series resin, dibutylhydroxytoluene, a liquid paraffin, and myristic acid isopropyl were mixed, and it stirred at speed of 50 rpm. Subsequently, it was made to dry after spreading on an exfoliation sheet. On the other hand, the toluene solution of styrene isoprene styrene block copolymer, terpene series resin, dibutylhydroxytoluene, a liquid paraffin, and myristic acid isopropyl was mixed independently, and it stirred at speed of 50 rpm.

Subsequently, after spreading on an exfoliation sheet, it was made to dry, and the polyester nonwoven fabric base material was pasted together. A previous dry article and binder sides were pasted together for this thing, and patches were manufactured.

[0064]Trial Example [ of \*\* ] 1 skin radiographic examination: The skin radiographic examination using the hairless-mouse extraction regions-of-back skin was done, and skin permeability of methotrexate of each pharmaceutical preparation of the working examples 1 and 2 and the

comparative example 1 was performed as follows, and was compared. In order to check reproducibility, all examined by carrying out repetitive manufacturing 3 times.

[0065](Test method) Each pharmaceutical preparation was stuck on the hairless-mouse extraction skin, wearing was used for the in vitro film radiographic examination machine, pH 7.4 phosphate buffer was used for receptor fluid, and the amount of methotrexate which shifted into receptor fluid was measured. The result is shown in drawing 1.

[0066](Join \*\*) Excelling the comparative example 1 in percutaneous absorption was checked, and the working example 1 showed that the drug localization level of the working example 1 was expensive so that more clearly than drawing 1. The working example 2 which added myristic acid isopropyl as absorption enhancers showed skin permeability higher than the working example 1 which has not added myristic acid isopropyl. Since the mean particle diameter of the methotrexate complex of the working example 1 and the comparative example 1 was about 20 micrometers and about 5 micrometers, respectively, as a result of particle diameter's becoming large by low agitating speed and localization's increasing, it was shown that skin permeability also increases.

[0067]Trial Example [ of \*\* ] 2 percutaneous-absorption examination: The regions-of-back skin of the rat (a Wistar system, 7-week old, a male, 200g-250g) was depilated, and the pharmaceutical preparation (4cm<sup>2</sup>) of the working example 1 and the comparative example 1 was stuck. It collected blood after the fixed time after the start of test, and blood drug concentration was measured. Pharmaceutical preparation was exfoliated 48 hours afterward and blood drug concentration was pursued to the backward one for 54 hours. The result is shown in drawing 2.

[0068](Result) Like the example 1 of an examination, it was checked that the working example 1 with an expensive localization level excels the comparative example 1 in percutaneous absorption so that more clearly than drawing 2.

[0069]Trial Example [ of \*\* ] 3 discharge examination: In order to check the localized state of the METOTOREKISA rate in the pharmaceutical preparation of the working example 1, the discharge nature of methotrexate from the exfoliation sheet side of a plaster body was compared with the discharge nature of methotrexate from the base material side of a plaster body. An examination sticks each pharmaceutical preparation (what contacted receptor fluid in the plaster body side after removing the base material of the thing which contacted the exfoliation sheet side plaster body side of patches to receptor fluid, and patches) on an in vitro film radiographic examination machine, pH 7.4 phosphate buffer was used for receptor fluid, and it carried out by measuring the amount of methotrexate emitted into receptor fluid. This result is shown in drawing 3.

[0070](Join \*\*) In the patches of the working example 1, discharge of the drug was hardly seen from the base material side plaster body side of patches from the exfoliation sheet side plaster body side of patches to high discharge of a drug being seen so that more clearly than drawing 3. From this, it was shown by the pharmaceutical preparation of the working example 1 that the drug is carrying out localization to the exfoliation sheet side into an adhesive layer.

[0071]

[Effect of the Invention]The percutaneous absorption patches of this invention raise the percutaneous absorption and control nature by making a drug localize in an adhesive layer. By not coming out so much and making a drug and a percutaneous absorption agent localize suitably in patches, these discharge and an operation shall be adjusted and it shall have a different discharge pattern from the patches blended uniformly.

[0072]Therefore, this invention is useful also as basic technology for it not only providing the pharmaceutical preparation which is stabilized and has high percutaneous absorption, but developing the patches which have the desirable emission characteristic of a drug.

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

**DESCRIPTION OF DRAWINGS**

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] They are the Drawings in which the methotrexate skin permeability of the working example by a hairless-mouse skin radiographic examination and the comparative example was shown.

[Drawing 2] They are the Drawings which showed methotrexate blood drug concentration when the patches of the working example and the comparative example were stuck to the rat.

[Drawing 3] They are Drawings in which the result of having compared the discharge nature of methotrexate from the exfoliation sheet side of a plaster body with the discharge nature of methotrexate from the base material side of a plaster body is shown about the pharmaceutical preparation of the working example 1.  
with -- Top

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-332228  
(P2002-332228A)

(43) 公開日 平成14年11月22日 (2002. 11. 22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1 4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-140951 (P2001-140951)  
(22) 出願日 平成13年5月11日 (2001. 5. 11)

(71) 出願人 390000929  
祐徳薬品工業株式会社  
佐賀県鹿島市大字納富分2596番地 1  
(72) 発明者 三浦 晋  
佐賀県鹿島市大字納富分2596番地 1 祐徳  
薬品工業株式会社内  
(73) 発明者 加来 稔浩  
佐賀県鹿島市大字納富分2596番地 1 祐徳  
薬品工業株式会社内  
(74) 代理人 100086324  
弁理士 小野 信夫 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収貼付剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 薬物のより高い経皮吸収性と、優れた放出コントロール性を有する経皮吸収貼付剤を開発するための技術を見いだすこと。

【解決手段】 支持体の片面に、粘着剤層および当該層を保護する剥離シートが設けられた経皮吸収貼付剤において、前記粘着剤層での薬物を局在せしめてなることを特徴とする経皮吸収貼付剤および当該経皮吸収貼付剤の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に、粘着剤層および当該層を保護する剥離シートが設けられた経皮吸収貼付剤において、前記粘着剤層中の薬物を局在せしめてなることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【請求項2】 粘着剤層の剥離シート側に薬物を局在させたものである請求項1記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項3】 粘着剤層は単一層であり、粘着剤層中の薬物が他成分との物理的性質の差により不均一となることを利用して薬物を局在化せしめたものである請求項第1項または第2項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項4】 粘着剤層が積層されたものであり、積層された各粘着剤層中の薬物の配合量が異なることを利用して薬物を局在化せしめたものである請求項第1項または第2項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項5】 更に粘着剤層中に経皮吸収促進剤を配合せしめた請求項第1項ないし第4項の何れかの項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項6】 粘着剤層の経皮吸収促進剤を局在せしめたものである請求項第5項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項7】 薬物が、平均粒子径 $1\mu\text{m}$ 以上の微粒子である請求項第1項ないし第6項の何れかの項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項8】 薬物が医薬化合物と有機アミンを組み合わせたものである請求項第1項ないし第7項の何れかの項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項9】 医薬化合物がメトトレキサートまたはロイコボリン、あるいはそれらの誘導体である請求項第8項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項10】 有機アミンがアルカノールアミンまたはアルキルアミンである請求項第8項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項11】 アルカノールアミンがモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンおよびジイソプロパノールアミンからなる群から選ばれたものである請求項第10項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項12】 アルキルアミンがエチルアミン、ジエチルアミンおよびトリエチルアミンからなる群から選ばれたものである請求項第10項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項13】 吸収促進剤がグリコール類、油脂類、尿素誘導体、極性溶剤、ジカルボン酸系可塑剤、クロタミトン、サリチル酸、アミノ酸、ニコチン酸ベンジルエステル、ラウリル酸ナトリウム、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル酸エチル、ジイソプロパノールアミン、グリセリンエステル、1-ドデシル-アザシクロペンタン-2-オン、1-メントールおよびハッカ油から選ばれたものの1種または2種以上である請求項第5項または第6項記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項14】 溶剤に分散された薬物および粘着剤層構成成分を含有する混合液を剥離シートまたは支持体上

に展延し、粘着剤の乾燥と同時に薬物を移動させ、次いで支持体または剥離シートを貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法。

【請求項15】 支持体に薬物を含まない粘着剤組成物を展延し、その上に薬物を含んだ粘着剤組成物を積層し、更に剥離シートを貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法。

【請求項16】 剥離シート上に薬物を含んだ粘着剤組成物を展延し、さらにその上に薬物を含まない粘着剤組成物を展延し、更に支持体を貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法。

【請求項17】 剥離シート上に、薬物を含んだ粘着剤組成物を展延し、これにあらかじめ薬物を含まない粘着剤組成物を展延しておいた支持体を貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤に関し、更に詳細には、粘着剤層中の薬物を局在せしめることにより、従来の薬物を均一に配合した経皮吸収貼付剤とは異なる薬物の放出特性を発揮する経皮吸収貼付剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】治療用の製剤には、従来より経口剤、注射剤、あるいは液剤、軟膏剤、貼付剤のような経皮適用剤が存在する。しかし、経口剤には、消化管での分解の他、肝初回通過効果、すなわち薬物が血中へ到達する前に肝臓を通過する際に、薬物の多くがそこで消費されてしまうことが避けられないといった問題がつきまとう。また、薬物によっては、経口投与により、消化管に対し副作用を及ぼすものも存在する。

【0003】一方注射剤は、消化管での分解や、肝臓での消費の問題は回避でき、血中での高い薬物濃度が可能であるが、患者にとって痛みや、病院等の医療機関によってしか投与を受けられないという問題がある。

【0004】これに対し、血中への薬物吸収を可能とすることができる経皮適用剤は、経口剤では避けられない肝初回通過効果を回避することができ、さらに消化器障害等の副作用を回避することが可能となる。また、投与も塗布ないし貼付と極めて簡単であるから、利便性も高いものである。

【0005】また、経皮適用剤のうち、貼付剤にはそれに加えていくつか利点がある。例えば、薬物の経皮吸収性をコントロールすることで、長期間にわたり一定の薬物血中濃度を維持することが可能であり、経口投与のような、薬物の短時間の急激な吸収により起こる副作用を

防ぐことが可能となる。更に、もし障害が発生した場合でも、製剤を除去することにより薬物の供給を直ちに中止することが可能なこと、投与忘れや重複投与のおそれがないといった点である。

【0006】しかし、当然のことながら薬物は種々の化学構造を有しており、すべてのものが経皮吸収貼付剤の基剤によく相溶し、良好な放出特性を示すとは限らない。そこで、経皮吸収貼付剤の基剤中に経皮吸収促進剤を加え、放出特性を高める等の手段が取られているが、すべての薬物に適した経皮吸収促進剤が存在するわけではなく、経皮吸収貼付剤への配合が困難であるという薬物も存在している。

【0007】例えば抗悪性腫瘍剤あるいは抗リウマチ剤として知られるメトトレキサートは、分子量が大きく、極性が高いため、通常の経皮適用剤の基剤へ相溶性に劣り、基剤からの放出性が悪く、経皮吸収型の製剤化には困難があった。

【0008】このメトトレキサートの経皮吸収性を向上させる方法として、本発明者らは、経皮適用剤の基剤にメトトレキサートと共に有機アミンを配合することにより、メトトレキサートの経皮吸収性を高めた経皮適用剤を開発した(特開2000-16938号公報)。しかし、当該経皮適用剤は、確かにメトトレキサートの高い経皮吸収性を示すものの、その経皮吸収促進効果にはばらつきがあり、最大の効果が得られているとは言い難かった。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】従って、薬物の経皮吸収性を最大限に発揮させるための技術を見いだすことが本発明の課題である。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、メトトレキサートについて、これを含有した経皮吸収貼付剤での経皮吸収促進効果が十分に得られない原因を探るべく研究を行なった結果、メトトレキサートと有機アミンは極性の高い複合体を形成し、溶剤法を用いたゴム系粘着剤基剤での貼付剤の製造においては、前記複合体が基剤の溶解液と十分に相溶しておらず、複合体の高い比重のため基剤中で不均一となってしまうことを知った。そして、メトトレキサートの薬物放出性が高まるメカニズムは、上記複合体を含有する基剤組成物を剥離シート上に展延した場合には、当該組成物中のメトトレキサート複合体が最終的に基剤(膏体)の剥離シート側に局在する結果、製剤を貼付した時に、貼付面のメトトレキサート複合体濃度が高くなり、高い放出性が得られることであることを見出した。

【0011】そして更に、このメカニズムを利用すれば、メトトレキサートのみならず、他の薬物についてその放出性をコントロールし得ることに思い至った。すなわち、経皮吸収性が低い薬物については、剥離シート側

(すなわち皮膚貼付側)に薬物を局在化させることにより効果的に高い放出性を得ることができることを見だし、本発明を完成した。

【0012】すなわち本発明は、支持体の片面に、粘着剤層および当該層を保護する剥離シートが設けられた経皮吸収貼付剤において、前記粘着剤層中の薬物を局在せしめてなることを特徴とする経皮吸収貼付剤である。

【0013】また本発明は、溶剤に分散された薬物および粘着剤層構成成分を含有する混合液を剥離シートまたは支持体上に展延し、粘着剤の乾燥と同時に薬物を移動させ、次いで支持体または剥離シートを貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法である。

【0014】更に本発明は、支持体に薬物を含まない粘着剤組成物を展延し、その上に薬物を含んだ粘着剤組成物を積層し、更に剥離シートを貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法である。

【0015】更にまた本発明は、剥離シート上に薬物を含んだ粘着剤組成物を展延し、さらにその上に薬物を含まない粘着剤組成物を展延し、更に支持体を貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法である。

【0016】また更に本発明は、剥離シート上に、薬物を含んだ粘着剤組成物を展延し、これにあらかじめ薬物を含まない粘着剤組成物を展延しておいた支持体を貼り合わせることを特徴とする粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤の製造方法である。

【0017】

【発明の実施の形態】本明細書中において、「局在」とは、薬物あるいは経皮吸収促進剤が粘着剤層(膏体層)中の厚み方向に均一濃度で存在しないことを意味し、粘着剤層の一部分に全部の薬物等が存在し、他の部分には薬物等が全く存在しない場合も、あるいは、薬物等が粘着剤層で厚み方向に連続した濃度変化をもって存在する場合も含む。

【0018】本発明の経皮吸収貼付剤の調製は、薬物を粘着剤層中に局在化できる方法であれば、特に限定することなく、種々の方法により行うことができる。しかし、代表的な方法としては、薬物および必要な場合には経皮吸収促進剤をそれらの物理的性質を利用して粘着剤組成物中で局在化させる方法と、薬物等を均一に含有させた複数の粘着剤層を積層させる方法をあげることができる。

【0019】すなわち、前者の方法は、溶剤によって分散された薬物および粘着剤層構成成分を含有する混合液を剥離シートまたは支持体上に展延し、粘着剤の乾燥と同時に薬物を移動せしめ、次いで支持体または剥離シートを貼り合わせるにより、粘着剤層中の薬物を局在せしめるものである。この方法においては、薬物を移動

せしめるために薬物の物理的性質を利用するが、この性質としては、比重、親油性あるいは親水性等の親和性などを例示することができる。

【0020】上記方法では、薬物等と他の粘着剤構成成分の物理的性質の差により薬物等を局在化させるというメカニズムのため、その製造方法、条件等が限定される。すなわち、粘着剤基剤、薬物およびその他の添加物を配合した粘着剤構成成分を、トルエンやヘキサン等の溶剤に溶解ないし分散させて混合液とした後、これを剥離シート（または支持体）上に展延し、乾燥（溶剤を揮発）と同時に薬物を移動、局在化させ、最後に支持体（または剥離シート）を貼り合わせる溶剤法により好ましい経皮吸収貼付剤が得られる。

【0021】この製造方法においては、混合液の攪拌速度や混合液中の溶剤の割合が上記局在化状態を左右するため、これらの条件を適度にコントロールして局在化を高めることが必要である。

【0022】また、後者の方法としては、次の三方法が挙げられる。

【0023】① 支持体に、薬物を含まない粘着剤組成物を展延してその上に薬物を含んだ粘着剤組成物を積層し、次いで剥離シートを貼り合わせ、粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤を製造する方法。

【0024】② 剥離シート上に、薬物を含んだ粘着剤組成物を展延し、さらにその上に薬物を含まない粘着剤組成物を展延し、次いで支持体を貼り合わせ、粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤を製造する方法。

【0025】③ 剥離シート上に、薬物を含んだ粘着剤組成物を展延したものを調製し、これと、あらかじめ薬物を含まない粘着剤組成物を展延しておいた支持体とを貼り合わせ、粘着剤層中の薬物を局在せしめた経皮吸収貼付剤を製造する方法。

【0026】上記三方法は、いずれも従来の貼付剤を製造する技術において、粘着剤層を一層とせず、積層によって薬物の局在化状態を実現するというものである。

【0027】これらの方法において使用される技術は、粘着剤層を積層すること以外はいずれも周知なものであり、確立されているものである。すなわち、薬物および必要な場合の経皮吸収促進剤は、周知の方法で他の粘着剤成分と混合され、これらが含まれる粘着剤層を得ることができる。また、薬物を含まない粘着剤層も同様周知の方法で得ることができる。そして、これらを積層することにより、粘着剤層中の薬物等が局在化した最終の貼付剤が得られるのである。

【0028】従って、これらの積層による製造には、溶剤法、ホットメルト法のどちらも採用することができる。なお、ホットメルト法とは、粘着基剤成分を加熱溶解させ、均一に混ぜた後展延して製剤を得る方法である。

【0029】上記の積層による本発明の経皮吸収粘着剤の製造に当たっては、各粘着層での主成分となる粘着剤基剤は、同一のものが好ましいが、ある程度の相溶性があり、剥離等するものでなければ異なる粘着剤基剤を使用することもできる。

【0030】なお、本発明の経皮吸収貼付剤において使用される粘着剤基剤としては、非水系粘着剤基剤および水系粘着剤基剤を使用することができるが、局在化のメカニズム上、非水系粘着剤基剤を用いることが望ましい。

【0031】好ましい粘着剤の例としては、ゴム系エラストマー、アクリル系粘着剤等が挙げられ、具体的なゴム系エラストマーとしては、天然ゴム、イソプレングム、スチレンブタジエングム（SBR）、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体（SIS）、スチレン-ブタジエネ-スチレンブロック共重合体（SB S）、ブチルゴム、ポリイソブチレン等が挙げられ、好ましくはスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体が挙げられる。

【0032】また、上記のゴム系エラストマーには流動パラフィンなどの可塑剤等を含浸させ、これに粘着付与樹脂や充填剤などを混練して調製することができる。

【0033】本発明の経皮吸収貼付剤において使用できる薬物としては、粘着剤組成物中に相溶せず、微粒子等の固体状ないしは液体状で存在するものであれば特に制約はない。また、種々の薬物について積極的に粘着基剤の種類を適宜選択することで本発明の経皮吸収貼付剤に配合使用することができる。

【0034】具体的な薬物の例としては、1) コルチコステロイド類：例えば、ハイドロコチゾン、プレドニゾロン、パラメタゾン、ベクロメタゾンプロピオネート、フルメタゾン、ベタメタゾン、ベタメタゾンバレレート、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、2) 消炎鎮痛剤：例えば、インドメタシン、ケトプロフェン、アセトアミノフェノン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、フェルビナク、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、サリチル酸、サリチル酸メチル、1-メントール、カンファー、スリダック、トルメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェンなど、3) 催眠鎮静剤：例えば、フェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、ハロペリドールなど、4) 精神安定剤：例えば、フルフェナジン、テオリタジン、ジアゼパム、フルジアゼパム、フルニトラゼパム、クロルプロマジンなど、5) 抗高血圧剤：例えば、クロニジン、塩酸



クロニジン、ピンドロール、プロプラノロール、塩酸プロプラノロール、ブフラノール、インデノロール、ニバジピン、ニモジピン、ロフェジキシム、ニトレンジピン、ニプラジロール、ブクモロール、ニフェジピンなど、6) 降圧利尿剤：例えば、ハイドロサイアザイド、ベンドロフルメサイアザイド、シクロベンチアザイドなど、7) 抗生物質：例えば、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、8) 麻酔剤：例えば、リドカイン、塩酸ジブカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、アミノ安息香酸エチルなど、9) 抗菌性物質：例えば、塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、10) 抗真菌剤：例えば、ペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、トルナフタート、クロトリマゾールなど、11) ビタミン剤：例えば、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンK、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リボフラビン酪酸エステルなど、12) 抗癲癇剤：例えば、ニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなど、13) 冠血管拡張剤：例えば、ニトログリセリン、ニトログリコール、イソソルビドジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレート、ジピリダモール、モリシドミンなど、14) 抗ヒスタミン剤：例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど、15) 鎮咳剤：例えば、臭化水素酸デキストロメトルファン、デキストロメトルファン、テルブタリン、硫酸テルブタゾン、エフェドリン、塩酸エフェドリン、硫酸サルブタモール、サルブタモール、塩酸イソプロテレノール、イソプロテレノール、硫酸イソプロテレノールなど、16) 性ホルモン：例えば、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、アリルエストレノールなど、17) 抗鬱剤：例えば、ドキセピンなど、18) 脳循環改善剤：例えば、ヒデルギン、エルゴットアルカロイド、イフェンプロジルなど、19) 制吐剤、抗潰瘍剤：例えば、メトクロプラミド、クレボプラミド、ドンペリドン、塩酸オンダンセトロン、スコボラミン、臭化水素酸スコボラミンなど、20) その他：例えば、メトトレキサート、ロイコボリン、フェンタニール、ニコチン、デスモプレシン、ジゴキシン、5-フルオロウラシル、メルカプトプリンなどを挙げることができる。

【0035】これらの薬物の本発明貼付剤中での粒子径は、特に制約されるものでないが、少なくとも平均粒子径1  $\mu\text{m}$ 以上の微粒子であることが好ましい。

【0036】上記薬物のうち好ましいものとしては、メトトレキサートまたはロイコボリンあるいはそれらの誘導体である医薬化合物と有機アミンを組み合わせたものを挙げることができる。

【0037】なお、上記薬物の経皮吸収貼付剤中への配

合量は、血中または組織中で効果を奏する濃度、目的とする薬効、薬物の放出時間、同時に使用する経皮吸収促進剤の種類および量等により実験的に定められるべきものである。

【0038】また、二種以上の薬物を配合することも可能である。例えば、積層して製造された経皮吸収貼付剤の場合は、同一粘着剤層に二種以上配合しても、あるいは異なる層に別々に配合しても良い。

【0039】本発明の経皮吸収貼付剤には、さらに経皮吸収促進剤を加えることができる。この経皮吸収促進剤は特に限定されるものではないが、その例として、例えばジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類、例えばオリーブ油、スクフレン、ラノリン等の油脂類、例えば、尿素、アラントイン等の尿素誘導体、例えばジメチルデシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチラウリルアミド、N-メチルピロリドン、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、エトキシイソステアリルアルコール等の極性溶剤、例えばジイソプロピルアジペート、フタル酸エステル、セバシン酸ジエチル等の可塑剤が挙げられ、更に、クロタミトン、サリチル酸、アミノ酸、ニコチン酸ベンジルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル酸エチル、ジイソプロパノールアミン、グリセリンエステル、1-ドデシル- $\alpha$ -ザシクロペンタン-2-オン、1-メントール、ハッカ油等を挙げることができる。

【0040】これらの経皮吸収促進剤を加えることにより、さらに経皮吸収性が向上するため、貼付剤中の薬物の量を減らしたり、製剤の貼付面積をより小さくすることができ、貼付自体による皮膚への刺激性などの影響を減らすことが可能となる。

【0041】次に、薬物としてメトトレキサートと有機アミンを用いた場合を例に挙げ、本発明の経皮吸収貼付剤について更に具体的に説明を行う。

【0042】メトトレキサートと有機アミンは、極性の高い複合体を形成するため、溶剤法を用いるゴム系粘着剤基剤では、基剤の溶解液と十分に相溶しておらず、展延から乾燥までの間に高い比重のため基剤中で沈降する。したがって、この点を考慮しつつメトトレキサート複合体を含有する粘着剤構成成分を剥離シート上に展延させれば、粘着剤構成成分中のメトトレキサート複合体は、乾燥後の基剤（膏体）の剥離シート側に局在する形となり、その結果、製剤を貼付した時に、貼付面のメトトレキサート複合体濃度は高くなり、高い放出性が得られることになる。

【0043】この局在化においては、メトトレキサート複合体の平均粒子径が大きく影響する。すなわち、メトトレキサート複合体の平均粒子径は、薬物が十分に局在

化し、かつ良好な経皮吸収性、薬効及び粘着力が得られる程度がよく、 $1 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは $10 \sim 40 \mu\text{m}$ である。この条件を満足させるためには、攪拌速度、溶解液中の固形分濃度等を適度に調整することが必要である。例えば、攪拌速度が速すぎるとメトトレキサート複合体の平均粒子径が小さく、分散度が高くなり過ぎ、局在化が不十分となる。また、遅すぎると複合体以外の粘着剤基剤成分の均一性に問題が出てくる。

【0044】なお、メトトレキサートとアミンを薬物として用い、本発明の経皮吸収貼付剤を用いる場合のメトトレキサートの量は、製剤を皮膚に適用した際に薬物が無駄なく吸収され、かつ良好な薬効を得るために高い吸収性が得られる量が採用され、通常は $0.1 \sim 10$ 質量％の範囲である。

【0045】また、メトトレキサートと共に用いられる有機アミンとしては、ジエチルアミン、トリエチルアミン等のアルキルアミンや、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミンといったアルカノールアミンあるいはエチレンジアミン、塩酸トリエタノールアミン等が挙げられる。

(組 成)

メトトレキサート	3.0部
ジイソプロパノールアミン	3.0部
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	25.0部
(商品名 カリフレックスKX401)	
ポリイソブチレン	4.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂	20.0部
(商品名 アルコンP100)	
流動パラフィン	45.0部

【0051】(製 法) ジイソプロパノールアミンをエタノール中に溶解し、これにメトトレキサートを添加して混合した。この混合液と、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、脂環族飽和炭化水素及び流動パラフィンのトルエン溶液とを混合し、 $50 \text{rpm}$ の速度で攪拌した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥し、ポリエステル支持体を膏体面に貼り合わせて貼付剤を製造した。なお、貼付剤中に含まれるメトトレキサート複合体の平均粒子径は約 $20 \mu\text{m}$ であり、粘着剤層中で剥離シート側に局在化していた。

【0052】比較例 1

比較メトトレキサート経皮吸収貼付剤：実施例1と同じ組成にて、以下の製法により、比較メトトレキサート経皮吸収貼付剤を得た。

(組 成)

メトトレキサート	3.0部
ジイソプロパノールアミン	3.0部
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	35.0部
(商品名 カリフレックスKX401)	

【0046】

【作用】本発明の経皮吸収貼付剤は、従来の薬物を均一に配合した経皮吸収貼付剤とは異なり、粘着剤層中での薬物を局在せしめることによる特異な薬物の放出特性を利用するものである。

【0047】すなわち、薬物の拡散の原理から見ても、薬物を剥離紙側(すなわち皮膚貼付側)に局在化させれば、均一に配合させたものより経皮吸収されるものが多くなり、より高い効果が期待できることはいうまでもない。従って、これを利用すれば、例えば皮膚難吸収性の薬物についても、貼付剤としての実用化が可能となる。

【0048】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら制約されるものではない。なお、実施例中、部とあるのはすべて重量部を意味する。

【0049】実施例 1

メトトレキサート経皮吸収貼付剤(1)：以下の組成および製法により、経皮吸収貼付剤を製造した。

【0050】

【0053】(製 法) ジイソプロパノールアミンをエタノール中に溶解し、これにメトトレキサートを添加して混合した。この混合液と、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、脂環族飽和炭化水素及び流動パラフィンのトルエン溶液とを混合し、 $300 \text{rpm}$ の速度で攪拌した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥し、塩化ビニル支持体を膏体面に貼り合わせて貼付剤を製造した。なお、貼付剤中に含まれるメトトレキサート複合体の平均粒子径は約 $5 \mu\text{m}$ であり、粘着剤層中での局在化の程度は低かった。

【0054】実施例 2

メトトレキサート経皮吸収貼付剤(2)：以下の組成及び製法により、経皮吸収貼付剤を得た。

【0055】

ポリイソブチレン	7.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP100)	15.0部
流動パラフィン	17.0部
ミリスチン酸イソプロピル	20.0部

【0056】(製法) ジイソプロパノールアミンをエタノール中に溶解し、これにメトトレキサートを添加して混合した。この混合液と、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、脂環族飽和炭化水素、流動パラフィン及びミリスチン酸イソプロピルのトルエン溶液とを混合し、50rpmの速度で撹拌した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥し、

塩化ビニル支持体を膏体面に貼り合わせて貼付剤を製造した。

#### 【0057】実施例 3

メトトレキサート経皮吸収貼付剤(3): 以下の組成及び製法により、経皮吸収貼付剤を得た。

#### 【0058】

#### (組成)

##### <粘着剤層A>

メトトレキサート	4.0部
ジイソプロパノールアミン	4.0部
スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 クレイトンD-KX401)	40.0部
粘着付与剤(ロジンエステル) (商品名 KE-311)	10.0部
ジブチルヒドロキシトルエン	0.5部
流動パラフィン	40.5部
クロタミトン	1.0部

##### <粘着剤層B>

アクリル樹脂系溶剤型感圧接着剤	100.0部
-----------------	--------

【0059】(製法) ジイソプロパノールアミンをエタノール中に溶解し、これにメトトレキサートを添加して混合した。この混合液と、スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体、ロジンエステル、ジブチルヒドロキシトルエン、流動パラフィン及びクロタミトンのトルエン溶液とを混合し、50rpmの速度で撹拌した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥させた。一

方、別にアクリル樹脂系溶剤型感圧接着剤を貼り合わせた塩化ビニル支持体を、先の乾燥品と粘着剤面同士を貼り合わせて貼付剤を製造した。

#### 【0060】実施例 4

メトトレキサート経皮吸収貼付剤(4): 以下の組成及び製法により、経皮吸収貼付剤を得た。

#### 【0061】

#### (組成)

##### <粘着剤層A>

メトトレキサート	4.0部
ジイソプロパノールアミン	4.0部
スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 クレイトンD-KX401)	5.0部
粘着付与剤(テルペン樹脂系) (商品名 クリアロン)	44.5部
流動パラフィン	32.0部
ジブチルヒドロキシトルエン	0.5部
ミリスチン酸イソプロピル	10.0部

#### 【0062】

##### <粘着剤層B>

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 (商品名 クレイトンD-KX401)	5.0部
粘着付与剤(テルペン樹脂系) (商品名 クリアロン)	48.5部
流動パラフィン	36.0部

ジブチルヒドロキシトルエン  
ミリスチン酸イソプロピル

【0063】(製法) ジイソプロパノールアミンをエタノール中に溶解し、これにメトトレキサートを添加して混合した。この混合液と、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、テルペン系樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、流動パラフィン及びミリスチン酸イソプロピルのトルエン溶液とを混合し、50rpmの速度で攪拌した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥させた。一方、別にスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、テルペン系樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、流動パラフィン及びミリスチン酸イソプロピルのトルエン溶液とを混合し、50rpmの速度で攪拌した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥させ、ポリエステル不織布支持体を貼り合わせた。このものを、先の乾燥品と粘着剤面同士を貼り合わせて貼付剤を製造した。

【0064】試験例 1

皮膚透過試験：ヘアレスマウス摘出背部皮膚を用いた皮膚透過試験を行い、実施例1および2並びに比較例1の各製剤のメトトレキサートの皮膚透過性を下記の通り行い比較した。なお、再現性を確認するため、いずれも3回繰り返して製造して試験を行った。

【0065】(試験方法) ヘアレスマウス摘出皮膚に各製剤を貼付し、インビトロ膜透過試験器に装着、レセプター液にpH7.4のリン酸塩緩衝液を使用し、レセプター液中へ移行したメトトレキサート量を測定した。その結果を図1に示す。

【0066】(結果) 図1より明らかなように、実施例1は比較例1よりも経皮吸収性に優れることが確認され、実施例1の薬物局在化レベルが高いことを示した。さらに、吸収促進剤としてミリスチン酸イソプロピルを添加した実施例2は、ミリスチン酸イソプロピルを添加していない実施例1よりも高い皮膚透過性を示した。なお、実施例1及び比較例1のメトトレキサート複合体の平均粒子径はそれぞれ約20 $\mu$ m、約5 $\mu$ mであるから、低い攪拌速度により粒子径が大きくなり、局在性が高まった結果、皮膚透過性も高まることが示された。

【0067】試験例 2

経皮吸収試験：ラット(Wistar系、7週齢、雄、200g~250g)の背部皮膚を除毛し、実施例1及び比較例1の製剤(4cm<sup>2</sup>)を貼付した。試験開始後一定時間後に採血し、血中濃度を測定した。なお、48時間後に製剤を剥離し、54時間後まで血中濃度を追跡した。その結果を図2に示す。

【0068】(結果) 試験例1と同様、図2より

0.5部

10.0部

明らかなように、局在化レベルの高い実施例1は、比較例1よりも経皮吸収性に優れていることが確認された。

【0069】試験例 3

放出試験：実施例1の製剤におけるメトトレキサートの局在状態を確認するために、膏体の剥離シート側からのメトトレキサートの放出性と、膏体の支持体側からのメトトレキサートの放出性を比較した。試験は、インビトロ膜透過試験器に各製剤(貼付剤の剥離シート側膏体面をレセプター液に接触させたものおよび貼付剤の支持体を剥がした後の膏体面をレセプター液に接触したもの)を貼付し、レセプター液にpH7.4のリン酸塩緩衝液を使用し、レセプター液中に放出されたメトトレキサート量を測定することにより行った。この結果を図3に示す。

【0070】(結果) 図3より明らかなように、実施例1の貼付剤において、貼付剤の剥離シート側膏体面からは薬物の高い放出が見られるのに対し、貼付剤の支持体側膏体面からはほとんど薬物の放出が見られなかった。このことから、実施例1の製剤では、粘着剤層中において薬物が剥離シート側に局在していることが示された。

【0071】

【発明の効果】本発明の経皮吸収貼付剤は、薬物を粘着剤層中で局在化させることにより、その経皮吸収性ならびにコントロール性を向上させたものである。また、それだけでなく、薬物や経皮吸収剤を貼付剤中に適宜局在化させることにより、これらの放出、作用を調整することができ、均一に配合した貼付剤とは異なった放出パターンを有するものとすることができる。

【0072】従って、本発明は、安定して高い経皮吸収性を有する製剤を提供するだけでなく、薬物の望ましい放出特性を有する貼付剤を開発するための基礎技術としても有用なものである。

【図面の簡単な説明】

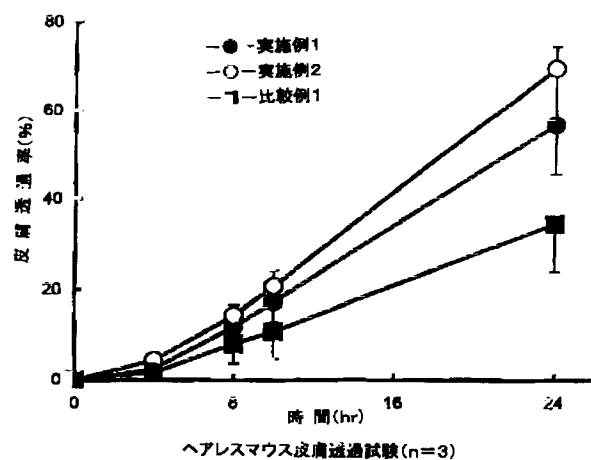
【図1】 ヘアレスマウス皮膚透過試験による実施例及び比較例のメトトレキサート皮膚透過性を示した図面である。

【図2】 ラットに実施例及び比較例の貼付剤を貼付した時のメトトレキサート血中濃度を示した図面である。

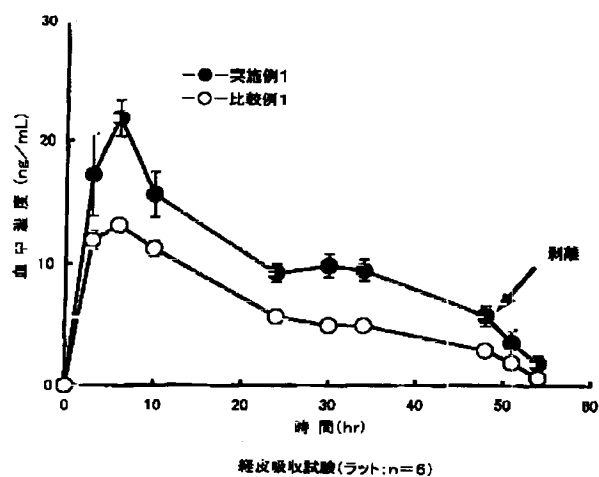
【図3】 実施例1の製剤について、膏体の剥離シート側からのメトトレキサートの放出性と、膏体の支持体側からのメトトレキサートの放出性を比較した結果を示す図面である。

以上

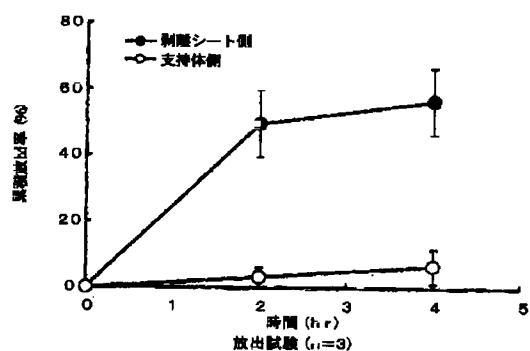
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 富永 健治  
佐賀県鹿島市大字納富分25番地1 祐徳  
薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA74 AA81 BB31 CC03 CC27  
DD37N DD38N DD41N DD42N  
DD45N DD49N DD50N DD54N  
DD60N EE51N EE53N FF03  
FF34 GG01